Untersuchungen

über die

Resorption der Neutralfette

(Die Wirkung von Nebennierenrinde, Hypophyse und Schilddrüse)

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Basel,
Direktor: Prof. Dr. med. F. VERZÁR)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

AUGUST BRÜHL,
prakt. Arzt, von Basel

Basel
1939

Untersuchungen

über die

Resorption der Neutralfette

(Die Wirkung von Nebennierenrinde, Hypophyse und Schilddrüse)

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Basel,
Direktor: Prof. Dr. med. F. VERZÁR)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

AUGUST BRÜHL,
prakt. Arzt, von Basel

1939
HANS BOEHM · SCHWEIZ. VERLAGS-DRUCKEREI
BASEL

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor Dr. *F. Verzár.*

Tag der Promotion: 19. Mai 1938.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

EINLEITUNG.*)

Die Resorption der Fette aus dem Darm ist Gegenstand vielfacher Diskussionen gewesen. Die Theorien, die hierüber aufgestellt wurden, haben für die Klinik ein besonderes Interesse, weil sie das Verständnis der Störungen der Fettresorption, wie man sie bei der Coeliakie beobachtet, ermöglichen und dementsprechend auch für eine Therapie Hinweise geben könnten.

Zweierlei Ansichten wurden geäussert. Nach der einen werden die Neutralfette als feine Emulsion ungespalten resorbiert. Diese Theorie wurde zuerst von *Munk* ausführlich begründet, dann aber von *Pflüger* bekämpft, der nachwies, dass die Neutralfette im Dünndarm gespalten und in der Darmwand wieder zu Neutralfett synthetisiert werden. Dabei kommt den Gallensäuren eine besondere Rolle zu, indem sie, wie spätere Untersuchungen nachwiesen, die Fettsäuren „hydrotrop" lösen. Wir verweisen auf die Darstellung dieser Fragen bei *Verzár* (Absorption from the intestine, 1936)[1]).

Trotz den vielen diesbezüglichen Arbeiten wird von Zeit zu Zeit immer wieder die Meinung geäussert, dass die Neutralfette ungespalten resorbiert würden. Wir werden in Teil I eine derartige Angabe nachprüfen, denn es wäre zwecklos, über den weiteren Mechanismus der Fettresorption zu diskutieren, wenn selbst diese prinzipielle Frage unentschieden bliebe. Wir können aber bereits hier vorwegnehmen, dass keine Ursache besteht, anzunehmen, dass Neutralfette ungespalten resorbiert würden und *Pflügers* Theorie zu Recht bestehen bleibt.

Die Synthese der Fettsäuren zu Neutralfett verläuft bereits im Epithel der Darmschleimhaut. Sie ist sicherlich kein einfacher Vorgang, sondern dürfte über intermediäre Synthesen, vielleicht über Phosphatide führen. Für letztere Annahme sprechen drei verschiedene Beobachtungen: 1. Die von *Sinclair*, dass man die gefütterten Fettsäuren sehr rasch in

*) Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der „Roche"-Studienstiftung durchgeführt.

den Phosphatiden der Schleimhaut findet; 2. von *Süllmann* und *Wilbrandt* aus dem Basler Institut, dass ein grosser Teil der Fette der Lymphe als Phosphatide vorhanden sind, und 3. dass die Resorption, der Fette durch solche Gifte verhindert wird, welche als spezifische Phosphorylierungs-hemmende Gifte gelten: Phlorrhizin sowie Jodessigsäure (*Laszt* und *Verzár*[2][3][4]), *Jeker* und *Verzár*[5][6]).

Andererseits hat aber die Untersuchung dieser intermediären Synthesen ergeben, dass sie von hormonalen Einflüssen abhängen, und es hat sich gezeigt, dass sie besonders unter dem Einfluss der Nebennierenrinde stehen[7]). Nach Exstirpation der Nebennieren sah man dieselben Störungen der Fettresorption wie nach den erwähnten Vergiftungen, und durch Nebennierenrindenhormon konnten sie wieder rückgängig gemacht werden.

Auf diesen Beobachtungen basierend, wurde deshalb die Annahme geäussert, dass bei der Coeliakie (bzw. auch bei der mit ihr identischen Krankheit der Erwachsenen, der „nicht tropischen Sprue") das Wesentliche die Resorptionsstörung sei und deren Ursache ein Versagen der Inkretion der Nebennierenrinde[8][9]). Wir werden im besonderen in Teil II auch eine Nachuntersuchung darüber durchführen, ob sich der Nachweis dieser Wirkung der Nebennierenrinde reproduzieren lässt.

Es ist bekannt, dass die Nebennierenrinde in weitgehendem Zusammenhang mit anderen Drüsen mit innerer Sekretion steht. Insbesondere ist es die Hypophyse bzw. ihr Vorderlappen, sowie die Schilddrüse, mit welchen eine Korrelation besteht. Es schien deshalb von Interesse, auch die Wirkung dieser Drüsen auf die Fettresorption zu studieren, umsomehr als dafür klinische Anhaltspunkte vorhanden schienen. Wir untersuchen deshalb in Teil III die Wirkung der Hypophysenexstirpation und in Teil IV jene von Thyroxin.

Die hormonalen Wirkungen der Nebennierenrinde scheinen besonders auch nötig zu sein, um den Aufbau der Flavinphosphorsäure aus Lactoflavin zu ermöglichen. Es sind Anhaltspunkte vorhanden, dass das „gelbe Atmungsferment", dessen Wirkungsruppe die Flavinphosphorsäure ist, die Fettresorptionsstörungen mindestens teilweise restituieren kann, und es wurde deshalb die Anwendung von Hefeextrakten, die daran besonders reich sind, bei Fettresorptionsstörungen („Coeliakie" und „nicht tropische Sprue") empfohlen. Ich hatte Gelegenheit, einen Fall von Coeliakie diesbezüglich zu untersuchen und referiere hierüber in Teil V.

Es wird dementsprechend im folgenden besprochen:

A. Die allgemeine Methodik der Resorptionsversuche.

1. Methodik der Resorptionsversuche an der Ratte.
2. Tierhaltung.
3. Methodik der Fettbestimmung im Säuglings-Faeces.

B. Eigene Versuche.

I. Resorption von nicht emulgiertem und emulgiertem Neutralfett vom Dickdarm.

II. Wirkung der Nebennierenrinde auf die Fettresorption:

a) Normale Kontrollversuche.
b) Nebennierenexstirpation und Fettresorption.
c) Rindenhormonwirkung.

III. Wirkung der Hypophysenexstirpation.

IV. Wirkung von Thyroxin.

a) Ratten auf normalem Futter.
b) Ratten auf Spezialfutter.
c) Meerschweinchen.

V. Fettresorption bei einem Fall von Coeliakie und seine Beeinflussung durch Hefeextrakt.

C. Diskussion und Zusammenfassung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546709_0054

A. Allgemeine Methoden.

1. Methodik der Bestimmung der Fettresorption bei der Ratte.

Für die Versuche über Fettresorption wurden Albinoratten mit einem Körpergewicht von 120 bis 300 g, je nach der gestellten Aufgabe, verwendet. In einem besonderen Fall gebrauchte ich Meerschweinchen mit Körpergewicht von 210 bis 350 g. Wenn nicht spezielle Experimente am weiblichen Tier oder Vergleichswerte von Männchen und Weibchen erwünscht waren, wurde nur mit männlichen Tieren gearbeitet. Die Tiere hungerten vor dem Versuch 24 Stunden und bekamen in dieser Zeit nur Wasser zu trinken. Am Versuchstage selbst erhielten sie am Vormittag mittels Magensonde (weicher Gummikatheter, Charrière 11) aus einer kalibrierten Spritze 4 ccm Olivenöl. Man schiebt zu diesem Zweck den Ratten einen durchlöcherten Keil zwischen die Zähne, zieht die Zunge etwas vor und dann lässt sich die Sonde mit Leichtigkeit einführen. Eine Hilfsperson hält das in ein kleines Tuch eingewickelte Tier. Wir verwenden Rekordspritzen von 5 ccm Inhalt. Die Spritze wird vollständig mit Oel gefüllt, dann die Sonde angesetzt und Oel herausgespritzt bis zur Marke 5. Die Sonde ist in diesem Fall ganz mit Oel angefüllt. Nun führt man sie ein und schiebt den Spritzenstempel langsam bis zur Marke 1. Es ist darauf zu achten, dass die Injektion langsam geschieht, weil sonst Shock eintreten kann. Ohne die Sonde von der Spritze zu nehmen oder den Kolben zu bewegen, wird nun die Sonde herausgezogen und das Tier in einen Glaskäfig auf ein Drahtgestell gesetzt.

Um die genaue Menge des eingespritzten Oels zu ermitteln, wird das gleiche Quantum in genau derselben Weise, statt in den Magen des Tieres, in ein Becherglas gespritzt, und zwar am besten in 3 Probeversuchen. Mit diesem Oel im Becherglas wird die ganz gleiche Aufarbeitung vorgenommen wie später mit dem zu analysierenden Darminhalt des Versuchstieres.

Man gibt zum Oel 1 Teil Aqua dest. und 3 Teile *Bloor*sche Lösung (Alkohol-Aether 3 : 1) hinzu und kocht 10 Minuten auf dem elektrisch geheizten Wasserbad. Dann wird der Inhalt durch einen Glastrichter mit Faltenfilter in eine Verdampfungsschale abgegossen. Becherglas und

Filter werden, nachdem die heisse Lösung abgeflossen ist, sorgfältig mit reinem Aether ausgewaschen und durchgespült. Man nimmt diese Reinigung dreimal, wenn nötig noch öfters vor. Das Ausgiessen geschieht immer entlang eines Glasstabes. Nachdem der Filter getrocknet ist, vergewissere man sich, ob wirklich alles Fett herausgewaschen sei, indem man ihn gegen das Licht hält. Zum Schluss wird auch noch der Glastrichter abgespült und dann die Schale aufs Wasserbad gestellt. Aether, Alkohol und Wasser dampfen nacheinander ab und zurück bleibt reines Oel oder, wenn Darminhalt aufgearbeitet wurde, ein Gemisch von Fett, Gallenfarbstoff, etwas Schleim und Salzen. Man lässt nun die Schale erkalten, gibt 2—3 Messerspitzen Natriumsulfat (wasserfrei, reinst von Schering u. Kahlbaum) hinzu und übergiesst mit reinem Aether. Dadurch werden nur die Fettsubstanzen herausgelöst und durch einen Filter in ein vorgewogenes, mit Siedesteinchen versehenes Kölbchen abgegossen. Wir verwenden dazu Kölbchen mit Schliff, auf welche ein winklig abgebogenes Liebigsches Kühlrohr angesetzt wird, um den abdestillierten Aether wieder zurückzugewinnen. Nachdem die Verdampfungsschale und der Filter mehrmals gründlich mit reinem Aether ausgewaschen worden sind, wird auf dem Wasserbad der Aether langsam aus dem Kölbchen abgedampft, so dass zuletzt nur noch das Fett zurückbleibt. Das Kölbchen kommt nun mindestens für 24 Stunden in den elektrisch erwärmten Brutschrank und wird bei 37° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Im Exsiccator wird das Kölbchen vom Brutschrank zur Wage gebracht und, nachdem es abgekühlt ist, herausgenommen und sofort gewogen.

Die Versuchstiere, welche Oel mit der Sonde bekommen haben, werden im Glaskäfig ohne Nahrung und Wasser genau sechs Stunden belassen und dann durch Kopfschlag getötet. Haben die Tiere während des Resorptionsversuches Faeces entleert, dann wird der Käfig sowie der Pelz in der Umgebung des Afters mit Alkohol-Aethermischung abgespült. Hierauf eröffent man unter Schonung der Eingeweide die Bauchhöhle mit einem möglichst langen Medianschnitt. Das Rectum wird sodann oberhalb des Anus und der Oesophagus an der Cardia unterbunden. Will man die einzelnen Darmabschnitte gesondert untersuchen, dann legt man noch entsprechende Ligaturen an und nimmt darauf den ganzen Darm heraus, ohne ihn zu verletzen. Dabei entfernt man das Mesenterium möglichst nahe am Darm, trennt darauf die einzelnen Darmteile ab und spült sie aus. Dazu wird eine 20—30 ccm fassende Rekordspritze verwendet, deren Ansatz man in den Darm ein-

führt, nachdem die Ligatur entfernt worden ist. Zuerst spritzt man destilliertes Wasser, dann dreimal soviel Alkohol-Aethermischung hindurch und zuletzt streift man die Darmteile zart und sorgfältig aus. Das erstmalige Ausspritzen mit Wasser hat den Vorteil, dass der Darminhalt besser aufweicht und entfernt werden kann.

Der Darm- bzw. der Käfiginhalt wird in derselben Weise, wie oben bei den Oelproben beschrieben, sogleich verarbeitet. Als Resorptionswert wird überall in den Versuchen die nach 6 Stunden verschwundene Fettmenge betrachtet.

2. Verwendete Tiere und Tierhaltung.

Mit Ausnahme der Versuche, die mit Thyroxin gemacht wurden, und bei welchen aus Gründen, die weiter unten noch näher auseinandergesetzt werden, Ratten zuerst nicht ohne weiteres zu gebrauchen waren und darum mit Meerschweinchen gearbeitet werden musste, verwendeten wir stets Albinoratten aus eigener Zucht. Vor dem Versuch wurden alle Tiere mindestens 5 Tage auf Stallnahrung gesetzt, welche stets gleichbleibend, täglich frisch zubereitet wird und folgende Zusammensetzung hat:

Normalfutter für 1000 Ratten pro Tag.

2,625 Liter Milch,
7,875 Liter Wasser,
2,625 kg Reis,
0,052 kg Trockenhefe,
0,175 kg Lebertran,
2,625 kg Mehlgemisch, bestehend aus: 1 Teil Fleischmehl,
1 Teil Roggenmehl,
2 Teil Maismehl,
2 Teil Weizengraham,
und hierzu $^{32}/_{100}$ Teile

Salzgemisch, bestehend aus:
500 g Kochsalz jodiert,
80 g Magnesiumsulfat,
104 g Natriumphosphat 1basisch,
286 g Kaliumphosphat 2basisch,
162 g Calciumphosphat 3basisch,
390 g Calciumlactat,
35 g Eisencitrat,
2 g Manganosulfat.

Reis, Milch und Wasser werden zu einem Brei gekocht und nachher die andern Bestandteile nach dem Erkühlen daruntergemischt. Auf eine Ratte wurde pro Tag 40 g abgegeben. Diese Menge wird nicht vollständig aufgefressen, so dass die Tiere jedenfalls immer Ueberschuss an Nahrung haben.

Zur Behausung der Tiere dienten Käfige aus verzinktem Draht in der Grösse 31:31:17 cm. Der Raum, in dem sich die Tiere befinden, ist stets gleichmässig auf 23° C temperiert. Die Zeit während der Fettresorption verbringen die Tiere im gleichen Raum, aber einzeln in Glaskäfigen, die mit Drahtnetz verschlossen und mit einem Sitzgestell aus Aluminiumdraht 5 cm über dem Boden versehen sind.

3. Methode der Fettbestimmung aus kindlichem Faeces.

Bei dem Fall von Coeliakie, den ich zu beobachten während einigen Monaten Gelegenheit hatte, handelte es sich um ein 11 Monate altes Mädchen, das im Basler Kinderspital untergebracht war. Der Stuhl wurde in den Windeln während 24 Stunden gesammelt und uns jeweils auf Wunsch zugeschickt. Sofort nach Eingang der Sendung wurde diese aufgearbeitet. Je nach der Beschaffenheit des Stuhls wurden die festen Faecesmassen so gut wie möglich mit zwei Pinzetten herausgesucht und gesondert in ein Becherglas gesammelt. Hier wurden sie mit Alkohol-Aethermischung (3:1) übergossen und mit einem gläsernen Pistill weitgehend zerkleinert. Die Windeln kamen in Aluminiumtöpfe, wurden ebenfalls mit Alkohol-Aethermischung übergossen und mit Hilfe einer schweren Siebplatte aus Messing, in deren Mittelpunkt eine Eisenstange mit Quergriff angebracht war, gründlich durchgewalkt und am Wasserbad aufgekocht. Zum Abgiessen der Flüssigkeit aus dem Topf war an der Wand des Topfes ein der Länge nach halbiertes Siebrohr von 4 cm Durchmesser angebracht. Dieses ermöglichte, innerhalb seiner Lichtung ein gläsernes, mit Aether gefülltes U-Rohr bis auf den Boden des Aluminiumtopfes zu tauchen und die Extraktionsflüssigkeit vollständig auszuheben. Entsprechend diesem Siebrohr hatte die Messingsiebplatte einen Ausschnitt, so dass man während der Ausheberung die Windeln auspressen konnte, was etwa 6mal vorgenommen wurde, bis kein Fett mehr zu extrahieren war. Wie aus den Faecesmassen, so wurde auch aus den Windeln das Fett 24 Stunden lang extrahiert und dann beides auf dem Wasserbad 10 Minuten aufgekocht. Die Flüssigkeit aus dem Becherglas wurde genau wie der Inhalt des Ratten-

darmes aufgearbeitet und die zurückbleibenden Faecesmassen noch 2—3mal mit Alkohol-Aethermischung übergossen und gekocht, so lange bis daraus kein Fett mehr zu gewinnen war.

B. Versuche.

I. Resorption von ungespaltenem Neutralfett.

Die gegenwärtigen Anschauungen über die Fettresorption beruhen — wie einleitend erwähnt — auf der Lehre, dass das Fett im Darm gespalten wird. Trotzdem treten zeitweilig immer wieder Behauptungen auf, dass auch Neutralfett resorbiert würde. Dann hätte natürlich der ganze Mechanismus der Fettresorption nach obiger Darstellung keinen Sinn. Ehe deshalb weiter an die Prüfung dieser Fragen gegangen wurde, habe ich eine neuere Angabe von *Onazaki*[10]), einem japanischen Autor, nachgeprüft. Dieser sagt, dass „in fein dispergiertem Zustand sich Olivenöl sehr gut vom isolierten Dickdarm resorbieren lässt, woraus hervorgeht, dass zur Fettresorption eine vorherige Zerlegung nicht nötig ist".

Ich benützte dieselbe Oelemulsion wie er, welche aus 20 g Olivenöl mit 4 g Lecithin ex ovo, auf 100 ccm mit dest. Wasser aufgefüllt, besteht. Das Olivenöl wird tropfenweise zu dem Lecithin hinzugesetzt, gründlich gemischt und dann dreimal durch den Homogenisator (Emulgator für pharmazeutische Zwecke von Fa. Müller & Krempel in Zürich) durchgetrieben. Die Emulsionen sind feiner als in Milch. Die Tröpfchen zeigen Brown'sche Molekularbewegung. Die Emulsion wurde immer frisch hergestellt und mikroskopisch kontrolliert.

Bei Ratten wurde in Aethernarkose nach Laparatomie der Dickdarm isoliert. Das Rectum und der Eintritt des Dünndarmes wurde bei sorgfältiger Schonung der Blutgefässe unterbunden. Von der Valvula Bauhini aus wurde dann mit gebogener Nadel 4 ccm Flüssigkeit eingespritzt. In einigen Fällen wurde die erwähnte Fettemulsion und in andern nicht emulgiertes Olivenöl, mit physiologischer NaCl-Lösung auf dieselbe Menge ergänzt, gegeben. Eine zweite Ligatur verschliesst die kleine Injektionsöffnung. Dann wird die Bauchnaht geschlossen und die Tiere erwachen aus der Narkose. Sie werden warmgehalten und nach 6 Stunden getötet, der Darm ausgewaschen und im Inhalt das Fett bestimmt.

An zwei Kontrolltieren untersuchte ich vor allem, ob im Dickdarminhalt nach 24stündigem Hungern noch Fettsubstanzen vorhanden sind. Ich fand einmal 0,328 g, das anderemal 0,232 g Fettsubstanz. Werte dieser Grössenordnung fallen also in die Fehlergrenzen. — In einzelnen Versuchen wusch ich den Darm mit physiologischer NaCl-Lösung vor dem Versuch aus, in anderen tat ich das nicht. Die Versuchsresultate sind dadurch nicht wesentlich beeinflusst worden. — Eine Spaltung des Neutralfettes findet im Dickdarm nicht statt; es entstehen keine Fettsäuren.

Tabelle I.

♂ Ratte No.	Gewicht in g	Verabreichtes Fett in g	Zurückerhaltenes Fett in g	Differenz in g
Injektion von Olivenöl in den Dickdarm.				
57	204	1,522	1,523	+ 0,001
58	200	1,522	1,654	+ 0,132
59	204	1,518	1,754	+ 0,236
60	198	1,518	1,763	+ 0,245
Injektion von Olivenöl-Emulsion in den Dickdarm.				
61	206	0,886	0,897	+ 0,011
62	198	0,886	1,018	+ 0,132
63	208	0,864	0,836	— 0,028
64	200	0,890	0,805	— 0,085
65	184	0,891	0,893	+ 0,002
66	192	0,891	0,883	— 0,008

Tabelle I zeigt die Resultate. In den ersten 4 Versuchen wurde nicht emulgiertes Olivenöl injiziert. In keinem der Fälle ist eine Resorption zu beobachten. Bei den 6 Tieren, welche Emulsion erhielten, waren in drei Fällen einige Milligramme verschwunden. Die normale Fettresorption beträgt dagegen etwa 1 g in 6 Stunden (siehe z. B. auch Tabelle II). Es ist also klar, dass hier keine Fettresorption stattgefunden hat und dass das Neutralfett weder gut noch schlecht emulgiert vom Dickdarm der Ratte resorbiert wird.

Das scheinbar positive Resultat von *Onazaki* kann so zustandegekommen sein, dass er nur histologisch arbeitete und dabei Fetttröpfchen im Epithel sah. Diese können aber ebenso, wie Russpartikelchen, durch Phagocytose in das Epithel aufgenommen worden sein.

Dabei handelt es sich, trotz histologisch scheinbar grösseren Quantitäten, um so minimale Fettmengen, dass diese im Vergleich zur normalen Resorption gar nicht in Betracht kommen.

Es besteht demnach kein Grund, die *Pflüger*sche Lehre aufzugeben, dass alles Fett zur Resorption zuerst gespalten werden muss. Neutralfett wird, selbst in feinster Emulsion, nicht in wesentlichen Mengen resorbiert.

II. Einfluss der Nebennierenrinde auf die Fettresorption.

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt ist, hat die Nebennierenrinde einen wichtigen Einfluss auf die Fettresorption. Nach Nebennierenexstirpation ist die Fettresorption bei der Ratte (*Laszt* und *Verzár*)[2]) und auch bei der Katze (*dieselben* und *Issekutz*)[7]) vermindert. Die folgenden Rattenversuche bestätigen das:

a) Normale Kontrollversuche.

Zuerst wurde die Resorption von 4 ccm Olivenöl, das mit Magensonde eingegeben wurde, bei normalen Tieren untersucht. Diese wurden nach 6 Stunden getötet. Es wurden zwei Tiere aus einem schwarzweissen Stamm und die andern sieben aus einem reinen Albino-Stamm genommen, die alle Normalfutter erhielten. Die Resorption beträgt 0,756—1,965 g, im Mittel 1,104 g und ist in derselben Grösse, wie sie auch sonst bei Normaltieren beschrieben wurde. Die Versuche zeigt Tabelle II.

Tabelle II.

♂ Ratte No.	Gew. in g	Datum	Fetteingabe in g	Fettresorption in g	Bemerkungen
1	186	20. XI. 37	3,661	0,882	Schwarz-weisser Stamm
2	178	20. XI. 37	3,661	0,845	„ „ „
3	258	16. XI. 37	3,661	1,823	Albino-Tiere
4	278	17. XI. 37	3,661	1,965	„ „
5	262	8. XII. 37	3,661	0,756	„ „
6	276	8. XII. 37	3,661	0,953	„ „
7	302	8. XII. 37	3,661	1,629	„ „
8	200	15. I. 38	3,318	0,987	„ „
9	208	15. I. 38	3,318	0,897	„ „
				Mittel: 1,104 g.	

b) Versuche nach Nebennierenexstirpation.

Fünf Tiere wurden 4 Tage nach der doppelseitigen Nebennierenexstirpation untersucht. Die drei ersten der Tabelle III erhielten Normalfutter, die zwei letzteren Vitamin-B-freies Futter, ergänzt mit B_1 und Lactoflavin. Die Resorption war bei allen wesentlich geringer, besonders bei den Tieren auf Spezial-Diät. Die Werte liegen zwischen 0,060 bis 0,481 g, im Mittel 0,275 g, also weniger als ein Viertel des normalen.

Tabelle III.

Ratte No.	Geschl.	Gew. in g	Datum	Fetteingabe in g	Fettresorption in g	Bemerkungen
10	♂	248	11.XI.37	3,661	0,481	Normalfutter
11	♂	256	11.XI.37	3,661	0,393	Normalfutter
12	♂	230	11.XI.37	3,661	0,247	Normalfutter
15	♀	220	26.II. 38	4,102	0,060	Vitamin-B-freies Grundfutter mit B_1 + Lactoflavin
16	♀	216	26.II. 38	4,102	0,193	
					Mittel: 0,275 g.	

Diese Versuche führen also zu einer Bestätigung obiger Angaben, dass nach Nebennierenexstirpation die Resorption von Neutralfett sehr wesentlich vermindert ist.

c) Rindenhormonwirkung.

Als Beweis dafür, dass die Resorptionsstörung nach Adrenalektomie Folge des Rinden-Mangels ist, kann nur dienen, wenn es gelingt, die Resorption mit Rindenhormon (Cortin) wieder zu restituieren.

Die Wirkung von „Eucorton" war schon früher bewiesen worden. Ich benützte einen Rohextrakt „L". Dieser wurde schon einige Tage vor, sowie nach der Adrenalektomie per os eingegeben.

Wie Tabelle IV zeigt, stieg jetzt unter sonst gleichen Bedingungen bei 10 Tieren 3—5 Tage nach der Adrenalektomie die Resorption auf 0,718—1,825 g, im Mittel 1,266 g. Das ist fast genau derselbe Wert, der bei normalen Tieren gefunden worden war.

Demnach habe ich die früheren Angaben, bezüglich der die Fettresorption wiederherstellenden Wirkung von Cortin, bestätigen können.

Tabelle IV.

Ratte No.	Geschl.	Gew. in g	Datum	Fett-eingabe in g	Fett-resorption in g	Diät	Bemerkungen
30	♂	160	1. II. 38	3,559	1,340	B-frei + Präp. L	Diät 3 Tage vor und 3 Tage nach der Operation
31	♂	166	1. II. 38	3,599	1,217		
32	♂	169	1. II. 38	3,599	1,054		
33	♂	180	2. II. 38	3,599	0,718	Normalf. + Präp. L	Diät 10 Tage vor und 3 Tage nach der Operation
34	♂	176	2. II. 38	3,599	1,481	B-frei + Präp. L	Diät 3 Tage vor und 4 Tage nach der Operation
35	♂	160	2. II. 38	3,599	0,925		
36	♀	162	25. II. 38	4,076	1,431	B-frei + Präp. L + 0,5 ccm Oliven-Öl/Tag	Diät vom Op.Tg. an 4 Tage lang
37	♀	234	25. II. 38	4,076	1,859		
38	♀	250	26. II. 38	4,076	0,810		Diät vom Op.Tg. an 5 Tage lang
39	♀	185	26. II. 38	4,076	1,825		
Mittel: 1,266 g.							

III. Wirkung der Hypophyse auf die Fettresorption.

Es ist bekannt, dass nach Hypophysektomie die Nebennierenrinde atrophiert (*Smith*, *Corey* und andere). Es kommt allerdings nicht zu einem vollständigen Schwund der Rinde, sondern diese wird etwa auf $^1/_4$ vermindert. Es lagen bisher keine Untersuchungen über Fettresorption nach Hypophysektomie vor, und ich untersuchte deshalb diese.

Die Hypophysektomien haben Herr Dr. R. Bucher und Herr Dr. B. Issekutz freundlichst ausgeführt. Sie wurden nach der Methode von *Smith* vom Rachen aus gemacht. (S. *Bucher* 1939[11]).) Nachträglich wurde immer eine Sektion durchgeführt und man überzeugte sich, dass die Hypophyse tatsächlich entfernt war.

Eine Kontrolle für das Gelingen der Operation bildet auch das Gewicht der Nebennieren, das wesentlich vermindert sein muss. Zum Vergleich bestimmte ich bei 11 erwachsenen Männchen unserer Zucht das Gewicht der beiden Nebennieren. Es lag zwischen 28,5 und 48,2 mg, im Mittel 37,9 mg. Bei den hypophysektomierten Tieren liegt es zwischen 11 und 28 mg, im Mittel 16,3 mg. Von 14 Tieren lagen 10 unter diesem Mittel. In der Tabelle sind diese Gewichte auch angegeben.

Die Resorptionsversuche wurden 9—25 Tage nach der Hypophysektomie ausgeführt. Die Resultate zeigt Tabelle V.

Tabelle V.

♂ Ratte No.	Gew. in g	Datum	Operiert vor Tagen	Nebennieren-Gewichte in mg	Fetteingabe in g	Resorption in g
17	136	29. X. 37	20	22,8	3,596	0,883
18	174	3. XI. 37	25	14,4	3,660	1,591
19	123	3. XI. 37	25	14,2	3,660	1,223
20	126	3. XI. 37	25	11,0	3,660	1,293
21	123	10. XI. 37	19	12,5	3,660	0,770
22	108	4. XI. 37	25	13,9	3,622	1,555
23	124	10. XI. 37	25	13,4	3,622	2,150
24	126	15. XII. 37	19	10,5	3,840	0,544
25	186	15. I. 38	24	25,3	3,318	1,384
26	192	15. I. 38	24	24,0	3,318	1,221
27	168	8. II. 38	21	12,5	3,598	0,715
28	172	10. II. 38	10	28,0	3,598	1,227
29	152	11. II. 38	9	13,0	3,598	1,862
						Mittel: 1,263 g.

Die Resorption liegt zwischen 0,770 und 2,150 g, im Mittel 1,263 g. Dieser Wert entspricht ganz dem bei normalen Tieren.

Es kann deshalb gesagt werden, dass die Hypophysektomie die Fettresorption nicht vermindert. Es scheint, dass trotz der Atrophie der Nebennierenrinde noch genügend Rindengewebe zurückbleibt, um die Fettresorption normal zu erhalten.

IV. Einfluss der Schilddrüse auf die Fettresorption.

Ein Zusammenhang zwischen der Funktion der Nebennierenrinde und der Schilddrüse ist bekannt. So hat z. B. *Hoshiko*[12]) beobachtet, dass bei Ratten nach partieller Exstirpation der Schilddrüse die Hypertrophie des Restes ausbleibt, wenn auch die Nebennieren exstirpiert wurden. *Abelin*[13]) wies darauf hin, dass das Bild der Hyperthyreose verschiedene Merkmale aufweist, welche auch bei Nebenniereninsuffizienz angetroffen werden, z. B. Muskelschwäche, mangelhafter Appetit, Haarausfall, Verminderung der Glykogenbildung in Leber und Muskeln, Zunahme der Blutmilchsäure und in manchen Fällen deutliche Hypoglykaemie. Hiervon ausgehend hat er untersucht, ob die bei Hyperthyreose erfolgreiche

Darreichung von Dijodtyrosin oder einer speziell zusammengesetzten Kost auch bei nebennierenlosen Ratten die Glykogenbildung fördern kann, was tatsächlich der Fall war, und auch die Lebensdauer der adrenalektomierten Tiere wurde etwas verlängert.

Demnach hätte die Schilddrüse eine Hemmungswirkung auf die Nebennierenrinde, und in diesem Sinne sprechen auch verschiedene klinische Beobachtungen: So kommen bei Hyperfunktion der Schilddrüse, bei der Basedowschen Krankheit, Fettstühle vor. Die Spaltung der Neutralfette ist dabei normal, Pankreaslipase und Gallensäuren sind in genügender Menge vorhanden. Eine Erklärung für diese Fettstühle bestand bisher nicht. Mit einer Hemmungswirkung der Schilddrüse auf die Nebennierenrinde liesse sich das jedoch erklären. Dafür spricht ein Fall, den *Wagner* und *Parnas*[14]) beobachtet haben. Einem Kind wurde während 4 Tagen täglich 0,75 g Thyreoidin verabreicht. Es trat Lipaemie, Lipurie und Steatorrhoe auf, welche nach Aussetzen der Thyreoidin-Gaben noch 3 Tage dauerte und dann zurückging.

Bereits nach Abschluss dieser Arbeit erschien die Arbeit von *Althausen* und *Stockholm* (American Journal of Physiology **123,** 577, 3. IX. 1938, eingesandt am 19. IV. 1938), die dieselbe Fragestellung hatten. Sie fanden zuerst, dass bei Ratten, die 12 Tage lang 0,1 mg Thyroxin pro 100 g Körpergewicht intraperitoneal erhielten und die dann eine 50 %ige Steigerung des Grundumsatzes zeigten, die selektive Resorption von Dextrose und Galaktose vermehrt ist. Nach Thyreoidektomie wurde sie umgekehrt vermindert gefunden. Sie bestätigten dann, dass Phlorrhizin die selektive Resorption herabsetzt, und nach Kontrolluntersuchungen aller möglichen Faktoren kamen sie auch zur Annahme einer spezifischen Hemmung der Phosphorylierung, als Ursache der Herabsetzung der Resorption.

Die Resorption von Neutralfett (Olivenöl) wurde durch Thyroxin aber nicht vermehrt. Dagegen wird von Oleinsäure, die normal etwa 40 % weniger resorbiert wird als Olivenöl, bei hyperthyreoiden Ratten 115 % mehr Oleinsäure resorbiert. Auch hier bestätigten sie die früheren Befunde von *Laszt* und *Verzár*, dass Phlorrhizin die Fett- bzw. Fettsäuren-Resorption vermindert, was ebenfalls auf die Verminderung der Phosphorylierungsprozesse schliessen lässt. Sie finden nach 1 ccm Olivenöl oder Oleinsäure auf 100 g Körpergewicht, nach 3 Stunden Resorption:

Normale (9 Tiere) Olivenöl resorbiert	453 mg/100 g ± 29
Nach Thyroxin (5 Tiere) Olivenöl resorbiert	444 mg/100 g ± 32
Normale (10 Tiere) Oleinsäure resorbiert	271 mg/100 g ± 44
Nach Thyroxin (11 Tiere) Oleinsäure resorbiert	593 mg/100 g ± 125

Diese Resultate zeigen also eher eine Förderung der Fettsäure-Resorption, während die Neutralfette, die im Darm doch auch gespalten werden, keine Aenderung zeigen. Unsere unten anzuführenden Resultate stimmen hiermit allerdings nicht überein. Es wird nichts über die Fütterung ihrer Tiere ausgesagt und auch nichts darüber, ob sie während der Behandlung an Gewicht abnahmen. In Anbetracht des merkwürdigen Verhaltens von Ratten gegenüber Thyroxin, das weiter unten besprochen wird, könnte die Erklärung dieses Versuchsresultates vielleicht in der Ernährung zu suchen sein.

a) Versuche an Ratten auf normalem Zuchtfutter.

Zuerst erhielten 8 Ratten (Nr. 40—47) während 28 Tagen täglich viermal 0,05, resp. 0,2, resp. 0,5 mg Thyroxin subcutan. Sie wurden auf dem gemischten Normalfutter gehalten und zeigten alle keinen Gewichtsverlust, sondern eine mehr oder weniger starke Zunahme des Körpergewichtes. Das stand im Gegensatz zu der sonst bekannten Stoffwechsel steigernden und das Körpergewicht vermindernden Wirkung des Thyroxins. Die Gewichtszunahmen betrugen 22, 17, 4, 8, 16, 44, 26 und 8 g in 28 Tagen; das Gewicht der Tiere war dann 176, 173, 180, 170, 152, 246, 190 und 168 g. Die letzten 4 Tiere erhielten täglich noch 10 % Olivenöl zur Normalnahrung gemischt. Trotzdem entstand weder bei diesen, noch den übrigen eine mikroskopisch nachweisbare Steatorrhoe.

b) Versuche auf Spezialfutter.

Nachdem unser normales Ratten-Zuchtfutter sich demnach als eine Schutzdiät gegen Thyroxin erwiesen hatte, wurde in der nächsten Versuchsreihe die von *Abelin*[13]) für solche Untersuchungen empfohlene Diät gegeben. Diese besteht aus viel ungekochter Milch, Brot, Rüben und gekochten Kartoffeln. Die Diät darf Hefe, Lebertran, Kasein, Eigelb und Calciumlacta nicht enthalten, weil diese Substanzen Schutz gegen Hyperthyreose geben.

Die auf dieser Diät gehaltenen 11 Ratten, welche täglich 0,25 bis 0,3 mg Thyroxin subcutan erhielten, nahmen in 14—33 Tagen 22—62 g ab. Eines der Tiere starb am 25. Tag, nachdem es 62 g abgenommen hatte. Nur zwei männliche Tiere, die auch täglich 0,3 mg Thyroxin erhielten, nahmen an Körpergewicht zu, in 82 Tagen 27 bzw. 40 g (Endgewicht 168 bzw. 176 g). Eine Erklärung für das Verhalten dieser beiden Tiere fehlt.

An zwei Tieren habe ich einen Fettresorptionsversuch nach obiger Methode gemacht, wie die folgende Tabelle VI zeigt.

Tabelle VI.

Tier No.	Datum	Körpergewicht		Thyroxin		Fett g	
		g	abgenommen	mg	Tage	eingeg.	resorb. in 8 Std.
♂ 48	9. II. 38	164	36	0,25	19	3,598	0,190
♂ 49	23. II. 38	218	30	0,25	28	3,598	0,214

Trotzdem diese zwei Resorptionsversuche nicht genügen, weisen sie doch darauf, dass die Fettresorption bei diesen mit Thyroxin behandelten Tieren mit Gewichtsabnahme sehr vermindert ist. Ich erinnere daran, dass normale Ratten unter diesen Versuchsbedingungen (s. S. 13) 1—2 g Fett resorbieren.

c) Versuche an Meerschweinchen.

Meerschweinchen reagieren auf Thyroxin deutlich mit einer Körpergewichtsabnahme. Ihre Diät bestand aus Gras, Heu, Kleie, Rüben, Hafer und Gerste. Nachdem wir bisher keine Normalwerte für die Fettresorption beim Meerschweinchen besassen, mussten auch normale Kontrollen gemacht werden.

Auch nach 24stündigem Hungern ist der Darm des Meerschweinchens noch nicht leer und man findet im gefüllten Colon noch 0,223 bis 0,445 g Fettsubstanzen. Die Tiere erhielten zum Resorptionsversuch nach 1- bis 3mal 24stündigem Hungern mit Magensonde Olivenöl und wurden nach 8 Stunden getötet und weiter so wie bei den Rattenversuchen verfahren.

Die Tabelle VII gibt zuerst 3 Versuche an normalen Tieren und Tabelle VIII dann 5 Versuche an Tieren, welche 10 Tage lang mit Thyroxin behandelt waren und alle mit raschem und andauerndem Gewichtsabfall reagierten. 3 weitere Kontrolltiere starben schon nach 12—15 Tagen an schwerer Kachexie, ehe noch ein Resorptionsversuch gemacht werden konnte. Sie sind in der Tabelle ebenfalls angeführt.

Tabelle VII.

Meerschweinchen No.	Gew. in g	Datum	Fetteingabe in g	Fettgehalt in g im Magen	Dünndarm	Colon	Resorption in g	Bemerkungen
70 ♀	358	13. IX. 37	3,916	0,170	0,236	0,795	2,715	3mal 24stdg. Hungern
71 ♂	244	23. IX. 37	3,916	0,334	0,052	1,337	2,193	
72 ♀	326	11. IX. 37	3,916	0,404	0,664	0,990	1,858	1mal 24stdg. Hungern
						Mittel:	2,255 g.	

Die normalen Meerschweinchen resorbieren in 8 Stunden 1,9 bis 2,7 g, im Mittel 2,255 g Fett. Die mit Thyroxin behandelten Tiere 0,9—1,4 g, im Mittel 1,1 g Fett. In Uebereinstimmung mit den zwei Rattenversuchen der Tabelle VI ist demnach die Fettresorption sehr

wesentlich, etwa auf die Hälfte vermindert. Es fiel auf, dass bei allen mit Thyroxin behandelten Tieren der Stuhl etwas weicher als bei Normaltieren war. Nachdem sie das Oel mit Magensonde erhalten hatten, trat eine ausgesprochene Steatorrhoe auf. (Die eventuellen Entleerungen wurden immer mitanalysiert.)

Tabelle VIII.

Meerschweinchen No.	Gew. in g	Datum	Tägliche Thyroxindosis während 10 Tg. mg	Fetteingabe in g	Fettgehalt in g im Magen	Dünndarm	Colon	Resorption in g	Bemerkungen
73♂	312	25. IX. 37	0,25	3,916	0,025	0,057	2,588	1,246	Gewichtsverlust 92 g
74♂	254	7. X. 37	0,25	3,916	0,007	0,009	2,915	0,985	Gewichtsverlust 78 g
75♂	250	7. X. 37	0,25	3,916	0,225	0,149	2,648	0,893	Gewichtsverlust 76 g
76♂	346	29. IX. 37	0,25	3,916	0,087	0,128	2,757	0,943	Gewichtsverlust 106 g
77♂	296	29. IX. 37	0,25	3,916	0,085	0,141	2,307	1,383	Gewichtsverlust 90 g
							Mittel:	1,1 g.	

Das Resultat dieser 7 Fettresorptionsversuche an mit Thyroxin vergifteten Ratten und Meerschweinchen ist also eine sehr starke Unterdrückung der Fettresorption, welche mit der Hemmungswirkung des Schilddrüsenhormons auf die Nebennierenrinde erklärbar ist. Dieser experimentelle Befund steht in guter Uebereinstimmung mit den oben erwähnten klinischen Erfahrungen.

V. Ein Fall von Coeliakie bei einem Kleinkind.

Als Ergänzung zu meinen Tierversuchen hatte ich Gelegenheit, einen Fall von menschlicher Fettresorptionsstörung zu beobachten und während der Dauer von 3 Monaten in verschiedenen Zeitabständen Analysen des Fettgehaltes im Stuhl vorzunehmen.

Ich lasse hier die Krankengeschichte mit Erlaubnis von Herrn Prof. Wieland in extenso folgen:

Miltrid, D. Alter 10 Monate.

Das Kind wurde am 21. VIII. 1937 zum ersten Mal in der Poliklinik des Basler Kinderspitals untersucht und unter der Diagnose Varicellen, Dystrophie in die Universitäts-Kinderklinik Basel eingewiesen.

Anamnese: Vater gesund, keine Tbc.; Mutter während der Gravidität an Nierenbeckenentzündung erkrankt, Blutarmut. Miltrid ist das erste und bisher einzige Kind aus der Ehe. Geburtsgewicht 2500 g. Langdauernde Geburt ohne Komplikationen.

Ernährung: 3 Wochen lang Brustmilch, dann ½ Schleim + ½ Kuhmilch. Täglich 5mal die Flasche. Das Kind habe seit der Geburt viel erbrochen, besonders nach dem Stillen. Nahrung vor dem Eintritt ins Spital:

6^{00} 150 g Buttermilch mit Phosphaten.
9^{00} 40—50 g Milch mit Zwieback.
12^{00} Gemüse, Kartoffelstock usw., d. h. alles was die Eltern hatten mit Ausnahme von Fleisch.
14^{30} Milch mit Zwieback.
18^{00} Suppe, eventuell Brei und Milch.

Vorliegende Erkrankung: Das Kind ass im ganzen nur wenig. Anfangs Juli 1937 erkrankte es an Windpocken und bekam 3 Wochen lang nur Zuckerwasser. Diese Diät soll ihm den Magen verdorben haben. Das Kind wollte nichts mehr nehmen und erbrach alles sofort wieder. Schliesslich wurde Ziegenmilch mit Fencheltee nach einiger Zeit vertragen. Das Kind begann auch wieder zu essen, aber nie mehr so gut wie vorher. Das Erbrechen hörte auf. Der Stuhl war sehr trocken und mit Teilen unverdauter Nahrung durchsetzt. Die Farbe wechselte zwischen gelb und grünlich. Die Mutter kommt mit dem Kind in die Poliklinik und klagt, das Mädchen schwitze viel, habe kalte Füsse, schlafe sehr häufig und schreie oftmals nachts.

Status praesens: Blondes, blauäugiges Mädchen, Gesichtsfarbe bräunlich, Haut in Falten abhebbar. Im Gesicht, an den Aermchen, auf der Brust, am Ober- und Unterschenkel besonders links sind mehrere gerötete Papeln zu sehen, die in Gruppen zusammenstehen.

Kopf: Die grosse Fontanelle hat die Grösse einer Fingerkuppe. Keine Zeichen von Rachitis am Schädel. Der linke untere Schneidezahn ist im Durchbruch, die Mundschleimhaut ist gerötet. Keine Drüsen am Hals palpabel.

Brust: Herz und Lungen o. B. An den Rippen Rosenkranzbildung.

Abdomen: Nicht gespannt, Leber und Milz o. B.

Extremitäten: Keine Epiphysenschwellungen. Die Reflexe sind etwas gesteigert. Das Röntgenbild zeigt an den Handwurzeln Rachitis in Abheilung und Osteoporose mässigen Grades.

Der Stuhl ist massig, fettig aussehend, weist mikroskopisch viel Fettropfen, Fettsäuren und Kohlehydratschollen auf.

Diagnose: Gee-Hertersche Krankheit, Strophulus, Anaemie, Rachitis.

Blutbild:	Hb 77 %	Neutr. stabk.	5 %
	Rote 3,400.000	Neutr. segmk.	23,5 %
	Weisse 9.200	Eosinophile	0,5 %
		Basoph.	3 %
		Monocyten	10 %
		Lymphocyten	50 %

Starke Anisocytose und Polychromasie, leicht toxische Granula, Vakuolen im Protoplasma einzelner Segmentkerniger.

Verlauf der Krankheit: Beim Eintritt wird das Kind auf Kuhvollmilch gesetzt. Die Stühle bleiben massig, fettig, manchmal schleimig und sind oft grün. Bald kommt es zur Gewichtsabnahme und das Kind sieht schlecht aus. Anfangs September bekommt das Kind Eiweissmilch, Frauenmilch und Kochsalzinfusionen. Da mit der Zeit infolge häufiger, dünner Stühle starker Wasserverlust eingetreten ist, wird ein Tröpfcheneinlauf gemacht, und das Kind bekommt 20 ccm väterliches Blut intramuskulär. Nur langsam bessert sich das Befinden. Stets häufige, dünne, schleimige Stühle. Mitte September ist das Gewicht von einem Anfangswert von

5460 g auf 4540 g abgefallen. Zusatz von etwas mehr Eiweissmilch gestaltet die Stühle etwas besser und das Gewicht beginnt wieder anzusteigen. Gegen Ende des Monats wird der Eiweissmilch mehr Frauenmilch zugesetzt, da sie das Kind sonst nicht trinken will. Der Stuhl ist fester geworden. Anfangs Oktober bekommt das Kind eine Otitis. 20 ccm väterliches Blut i. m. bessern das Befinden.

Tabelle IX.

Stuhl- und Nahrungsanalysen.

Datum	Körpergewicht in g	Fettaufnahme in g	Fettausscheidung in g	Fettausscheidung in %	Diät	Bemerkungen
6. X. 37	5,260	15,6	4,31	29	420 ccm Frauenmilch 300 ccm Eiweissmilch	Milch analysiert
8. X. 37	5,250	16,7	4,39	26	480 ccm F. M. 300 ccm E. M.	Wert vom 6. X. angenommen
9. X. 37	5,300	16,7	4,2	25	dito	dito
1. XI. 37	5,430	19,65	3,56	18,1	840 ccm F. M. 11 g Hefe (Präp. Zyma)	Milch analysiert Hefe seit 26. X. tägl. ansteigend
2. XI. 37	5,400	19,65	3,43	17,4	dito	Analysenwert vom 1. XI.
3. XI. 37	5,450	19,65	2,79	14,2	dito 12 g Hefe	dito
6. XI. 37	5,480	19,65	3,0	15,2	dito	dito
7. XI. 37	5,480	19,65	2,15	10,8	840 ccm F. M. 12 g Hefe	dito
16. XI. 37	5,710	23,4	3,62	15	1000 ccm F. M. Hefe seit 15. XI. weggelassen	Milch analysiert
6. XII. 37	6,320	23,4	5,36	23	1000 ccm F. M. 40 g Reis	Analysenwert der Milch vom 16. XI. des Reis aus Tab.
16. XII. 37	6,560	31,5	3,10	10	400 ccm Zitronensäuremilch 400 ccm F. M. 40 g Reis	Zitronensäuremilch analysiert
21. XII. 37	6,760	29,5	3,71	12,5	450 ccm Zitronensäuremilch 200 ccm F. M. 60 g Reis	dito
17. I. 38	7,600	20,7	7,52	36,3	500 g Milch 4 Bananen 50 g Kartoffelpüree	Analysenwert der Nahrung aus den Tabellen von König

Am 6. Oktober wird die erste Stuhlanalyse ausgeführt (s. Tabelle IX). Sie ergibt eine Ausscheidung von 29 % des mit der Nahrung aufgenommenen Fettes. Das Kind bekommt eine Stomatitis, welche nach Durchbruch von 4 Zähnen abheilt. Die Nahrung besteht aus Eiweiss- und Frauenmilch. Wiederholung der Fettanalysen ergibt einen Fettgehalt von 26 % resp. 25 %.

Am 26. X. wird ein Hefekonzentrat-Trockenpulver (Chem. Fabrik Zyma, Nyon) verabreicht. Die Anfangsdosis beträgt 1 g und wird am 1. XI. auf 11, am 3. XI. auf 12 g pro Tag gesteigert. Die Stühle werden etwas dünner. Die tägliche Fettausscheidung geht um etwa 50 % zurück. Nach 2 Wochen macht sich ein Gewichtsanstieg von 5,300 auf 5,710 g bemerkbar.

Nach 2 Wochen wird die Hefemedikation ausgesetzt. Bald nach Aussetzen der Hefe steigt die Fettausscheidung wieder an. Die Gewichtszunahme dauert an. Das Kind bekommt Frauenmilch und Reis. Anfangs Dezember macht Pat. eine katarrhalische Erkrankung der oberen Luftwege durch. Mitte Monat wird Zitronensäuremilch, Frauenmilch und Reis gegeben. Der Fettgehalt des Stuhles ist aber nicht so niedrig wie zur Zeit der Hefemedikation. Gewichtszunahme und gutes Gedeihen des Kindes. Dieser günstige Zustand dauert weiter an. Seit Anfang Januar 1938 bekommt das Kind täglich Aepfel und Bananen. Am 17. I. 38 wird nochmals eine Stuhlanalyse ausgeführt, die einen hohen Fettgehalt von 36,3 % ergibt. Vom 18. I. ab erhält das Kind jeden Tag 50 g Leber. Gewichtszunahme und guter Allgemeinzustand dauern fort. Am 1. II. 38 wird Pat. als gebessert aus dem Kinderspital nach Hause entlassen. Die Besserung hat angeblich bis zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Arbeit (Ende April 1938) angehalten.

Aus den Daten von Tabelle IX geht deutlich hervor, dass unter dem Einfluss einer Hefediät das ausgeschiedene Fett schon nach 4 Tagen an Menge abnimmt. Solange die Verfütterung von Hefe andauert, bleibt der Fettgehalt niedrig, um dann nach Aussetzen der Medikation sogleich wieder anzusteigen. Ein späteres Abfallen des Fettgehaltes im Stuhl (16. XII.) kann vielleicht durch den Wechsel in der Ernährung bedingt sein, ein erneuter Anstieg zeigt aber, dass eine dauernde Besserung in Bezug auf die Fettresorption nicht zustande kommt.

Dieser Fall zeigt dieselben Erscheinungen, wie der von *H. Stalder*[15]) sowie verschiedene andere von *L. Brull* (1938)[16]) publizierte Berichte, wo

ebenfalls unter dem Einfluss von Hefekonzentrat die Fettresorption wesentlich gebessert wurde. Die Ansicht, wonach die Flavinphosphorsäure als Teil des gelben Atmungsfermentes die Phosphorylierungsreaktionen fördert, welche zur Resynthese des gespaltenen Fettes nötig sind, findet durch die Wirksamkeit des Hefekonzentrates eine Stütze.

C. Diskussion.

Die Resultate der im vorangehenden geschilderten Versuche haben uns vor allem insofern beruhigt, als sie ergaben, dass kein Grund besteht, um die Lehre von *Pflüger* zu verlassen, dass das Neutralfett vor seiner Resorption gespalten werden muss. Es zeigte sich wieder, dass ungespaltenes Neutralfett, selbst in feinster Emulsion, vom Dickdarm nicht resorbiert wird und eine anderslautende Angabe konnte damit rektifiziert werden.

Andererseits habe ich die Verminderung der Fettresorption nach Exstirpation der Nebennieren und ihre Wiederherstellung durch Nebennierenrindenhormon bestätigt.

Die Atrophie der Nebennierenrinde nach Hypophysektomie scheint andererseits nicht gross genug zu sein, um die Fettresorption zu vermindern.

Dagegen zeigte sich unter dem Einfluss von Thyroxin eine Hemmung der Fettresorption, sowohl bei Ratten wie bei Meerschweinchen. Dabei war aber sehr deutlich, dass die Thyroxinwirkung nur bei gewissen Diäten möglich ist. „Schutzdiäte", bei welchen trotz grossen Thyroxingaben Ratten an Gewicht nicht abnehmen, haben auch die Wirkung auf die Resorption verhindert. Es ist das wohl ein wichtiger Hinweis darauf, wie sehr bei allen diesen Hormonwirkungen auch noch die Ernährungsfaktoren in Betracht gezogen werden müssen. Der Befund, dass Thyroxin eine Fettresorptionsstörung macht, wirft Licht auf die entsprechenden Beobachtungen der menschlichen Pathologie, wo bei Basedow oder nach Thyroxin ebenfalls Steatorrhoe beobachtet wurde.

Schliesslich hat die Untersuchung einer allerdings nicht sehr starken Steatorrhoe bei einer als Coeliakie diagnostizierten menschlichen Erkrankung gezeigt, dass entsprechend den theoretischen Voraussetzungen, durch Hefeextrakt eine Verminderung der Steatorrhoe und vielleicht auch sonst eine Besserung des Zustandes des Patienten erreicht werden konnte, was mit anderen Beobachtungen der Literatur übereinstimmt.

Zusammenfassung.

1. Der abgebundene Dickdarm zeigt im Gegensatz zu anderslautenden Behauptungen keine Resorption ungespaltener, fein emulgierter Neutralfette.
2. Nebennierenexstirpation vermindert die Fettresorption.
3. Durch einen per os verabreichten Nebennierenrindenextrakt wurde die Fettresorption wieder hergestellt.
4. Hypophysenexstirpation hat keinen Einfluss auf die Fettresorption.
5. Ratten reagieren nicht auf Behandlung mit Thyroxin, solange sie mit einer fett- und vitaminreichen Schutzkost gefüttert werden. Die Wirkung des Schilddrüsenhormons tritt aber, in Bestätigung der Angaben *Abelin*s, ein sobald diese Schutzkost mit einer anderen ersetzt wird.
6. Thyroxin führt dann zu Gewichtsabnahme und bewirkt sowohl bei Ratten wie bei Meerschweinchen eine Hemmung der Fettresorption.
7. Die Untersuchung der Fettresorption bei einem Fall von Coeliakie ergab Verminderung der Fettausscheidung, wenn Hefeextrakt gegeben wurde.

Am Schluss dieser Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, vor allem meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Prof. Dr. F. Verzár, zu danken für die wertvollen Ratschläge und das grosse Interesse, womit er meine Versuche gefördert hat.

Ferner fühle ich mich den Herren Mitassistenten vom Physiologischen Institut für Hilfe und Rat während meiner Arbeit zu Dank verpflichtet.

Besonderen Dank sage ich den Herren vom Kuratorium der „Roche"-Studienstiftung für das mir gewährte Stipendium.

Literatur.

[1]) *Verzár, F. and Mc Dougall, E. J.*, The Absorption from the Intestine, Longmans and Co. (1936).

[2]) *Verzár, F. und Laszt, L.*, Biochem. Z. **270**, 35 (1934).

Verzár, F. und Laszt, L., Biochem. Z. **276**, 11 (1935).

Verzár, F. und Laszt, L., Biochem. Z. **278**, 396 (1935).

[3]) *Verzár, F. und Laszt, L.*, Biochem. Z. **288**, 351 (1936).

[4]) *Verzár, F. und Laszt, L.*, Pflügers Arch. **237**, 13 (1936).

[5]) *Jeker, L. und Verzár, F.*, Pflügers Arch. **237**, 1 (1936).

[6]) *Jeker, L. und Verzár, F.*, Pflügers Arch. **237**, 14 (1936).

[7]) *Issekutz, B. v., Laszt, L. und Verzár, F.*, Pflügers Arch. **240**, 612 (1938).

[8]) *Verzár, F. und Laszt, L.*, Pflügers Arch. **237**, 483 (1936).

[9]) *Verzár, F.*, Schweiz. med. Wschr. **1935**, 569 und 1093.

[10]) *Onazaki, T.*, Tohoku J. exper. Med. 1936, **29**, 224.

[11]) *Bucher, R.*, Verh. Schweiz. Physiol. 1939.

[12]) *Hoshiko, N.*, Arch. klin. Chir. 181, 1934.

[13]) *Abelin, J.*, Biochem. Z. **228**, 189 (1930), **224**, 385, 411 (1931).

Abelin, J., Schweiz. med. Wschr. **1926**, 538, **1932**, 441.

Abelin, J., Klin. Wschr. **1923**, 1455, 2103.

Abelin, J., Klin. Wschr. **1933**, 1167.

Abelin, J., Klin. Wschr. **1934**, 940.

[14]) *Wagner, R. und Parnass, J. K.*, Zeitschr. exp. Med. **25**, 375, 1921.

[15]) *Stalder, H.*, Schweiz. med. Wschr. **1937**, 1091.

[16]) *Brull, L.*, 1938, s. bei Dubois, Les maladies cœliaques, Bruxelles, 1939.